Versuche zur Siebenzentren-Fragmentierung

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur
Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
KLAUS GÜNTHER ARTZ
aus Deutschland

1963

Basel 1965
Anilin-Print AG

Versuche zur Siebenzentren-Fragmentierung

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur
Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
KLAUS GÜNTHER ARTZ
aus Deutschland

Basel 1965
Anilin-Print AG

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der
Herren Professoren Dr. C.A. Grob und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 18. Juni 1963

Prof. Dr. E. Baumgartner

Dekan

Herrn Klaus Günther Artz wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 18. Juni 1963 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 18. Juni 1963 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel

Versuche zur Siebenzentren-Fragmentierung

kann eingesehen oder entliehen werden

1. im Institut für Organische Chemie der Universität Basel
2. in der Universitätsbibliothek Basel
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

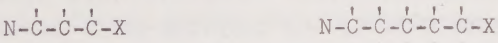
Durch das Prinzip der Aethylogie[1] war es möglich, Fragmentierungsreaktionen[2] mit den bekannten Substitutions- und Eliminierungsreaktionen einfach gebauter Verbindungen zu verknüpfen. Im Rahmen der Untersuchungen über Fragmentierungsreaktionen stellte sich die Frage, ob diese Betrachtungsweise lediglich für äthyloge Verbindungen (n=1, Schema (I)) gültig ist, oder ob sie auf sogenannte polyäthyloge Verbindungen (n>1, Schema (I)) angewendet werden kann, d.h. auf solche, welche zwei, vier, sechs, usw. gesättigte C-Atome mehr enthalten, als die einfachsten fragmentierbaren Verbindungen. Bei Gültigkeit des Fragmentierungsschemas für polyäthyloge Verbindungen sollten diese gemäss Schema (I) reagieren, wobei n+1 Einfachbindungen gespalten werden.

(n = Reihe ganzer Zahlen)

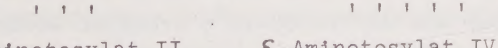
(I)

Im Gegensatz zu den einfachen Fragmentierungen wären die nach Schema (I) ablaufenden Spaltreaktionen dieser Systeme als äthyloge (n=2), diäthyloge (n=3), bzw. polyäthyloge Fragmentierungen zu bezeichnen. Im Folgenden werden die einfachen Fragmentierungen (n=1) als 5-Zentren-Fragmentierungen und diejenigen der äthylogen Systeme (n=2) als 7-Zentren-Fragmentierungen bezeichnet, weil 5 bzw. 7 Atomzentren an der Reaktion beteiligt sind.

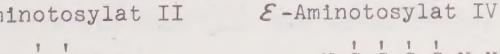
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Versuch zur Beantwortung dieser Frage, wobei die folgenden mit II und III äthylogen Systeme IV und V untersucht werden sollten (X = OTs):



γ-Aminotosylat II



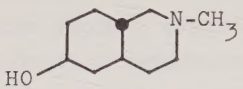
ε-Aminotosylat IV



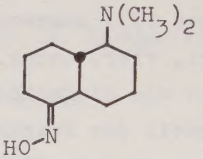
α-Aminoketoxim-tosylat III

γ-Aminoketoxim-tosylat V

Als Modellverbindungen wurden das N-Methyl-6β-hydroxy-trans-decahydroisochinolin (1)* und das 1β-Dimethylamino-5-oximino-trans-decahydronaphtalin (2) gewählt, da sie die sterischen Voraussetzungen zur Fragmentierung[2] erfüllen. In beiden Fällen war die Hydroxylgruppe durch Veresterung oder Verätherung in eine aktive nucleofuge Gruppe umzuwandeln.



(1)

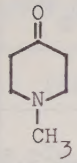


(2)

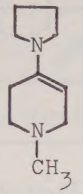
Die Herstellung des Tosylesters (11) von (1) gelang auf folgendem Weg: N-Methyl-4-piperidon (3)[3], wurde in 95-proz. Ausbeute zu 1-Methyl-4-pyrolidino-1,2,3,6-tetrahydropyridin (4)[4] (Sdp 80-82°/0.1 Torr, n_D^{20} 1,5211) umgesetzt. Das durch Kondensation des Enamins (4) mit Methylvinylketon erhaltene rohe Enamin (5) wurde ohne Reinigung in 78-proz. Ausbeute durch Hydrolyse in Wasser in das Octahydroisochinolon (6) übergeführt. Dessen physikalische Daten stimmen mit Literaturangaben überein[5]. Die Totalausbeute an ungesättigtem Keton (6) bezogen auf eingesetztes Piperidon (3) betrug 57%. Reduktion des Ketons (6) mit Natrium in Isoamylalkohol lieferte in 78-proz. Ausbeute ein Gemisch der isomeren Aminoalkohole (7) und (8) in Form einer hochviskosen Flüssigkeit, welche nicht kristallisiert werden konnte. Umsetzung des Aminoalkoholgemisches (7) und (8) mit Tosylchlorid in Pyridin lieferte ein Gemisch der Tosylate (11) und (12). Ueber das p-Toluolsulfosäuresalz (13)[4] (Smp aus Chf/Petroläther 180-81°) konnte das reine N-Methyl-6β-tosyloxy-trans-decahydroisochinolin (11)[4] (Smp aus Ae/Pn 108-10°) erhalten werden. Mit Kaliumacetat in DMF wurde aus (11) über das axiale Acetat (14)

*Für Zeichnungen werden Racemate im Folgenden nur durch einen Antipoden wiedergegeben, da die interessierenden relativen Konfigurationen in beiden Fällen gleich sind. Zur Bezeichnung der relativen Konfigurationen von Substituenten wurde wie in der Steroidchemie verfahren, wobei hier das Wasserstoffatom an C_{8a} als Bezugssubstituent β-ständig definiert wurde.

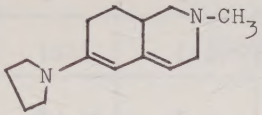
der axiale Aminoalkohol (8)[4] (Smp. aus Ae/Pn 60,5-62,5°) erhalten, welcher mit Tosylchlorid in Pyridin N-Methyl-6α-tosyloxy-trans- decahydroisochinolin (12)[4] (Smp. aus Ae/Pn 111-112°) lieferte.



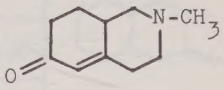
(3)



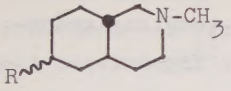
(4)



(5)

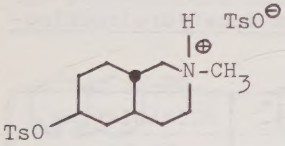


(6)

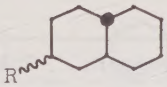


(7) R = β-OH
(8) R = α-OH
(9) R = =O
(10) R = H

(11) R = β-OTs
(12) R = α-OTs
(14) R = α-OAc
(18) R = α-OEt



(13)

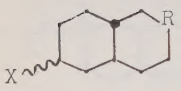


(15) R = β-OTs
(16) R = α-OTs

Die trans-Ringverknüpfung der Verbindungen (7), (8), (11) und (12) wurde durch Oxydation des Aminoalkoholgemisches (7) und (8) zum Keton (9) bewiesen. Dieses lieferte durch Clemmensenreduktion authenisches N-Methyl-trans-decahydroisochinolin (10)[6]. Die aequatoriale bzw. axiale Stellung der Tosyloxygruppe der Verbindungen (11) und (12) wurde durch Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeits-(RG) Konstanten[8] bewiesen (Tab.1). Ferner wurden die RG-Konstanten der homomorphen Kohlenstoffverbindungen 2β-Tosyloxy-trans-decalin(15) und 2α-Tosyloxy-trans-decalin (16)[7] bestimmt (Tab.1).

Tabelle 1

RGK der 6-Tosyloxy-trans-decahydroisochinoline und der 2-Tosyloxy-trans-decalole. (10^{-3}M in 80% Aethanol bei 70°)



X	β-OTs	α-OTs	β-OTs	α-OTs
R	$N\text{-}CH_3$	$N\text{-}CH_3$	CH_2	CH_2
Verb.Nr.	(11)	(12)	(15)	(16)
$k \cdot 10^5$ $sec.^{-1}$	$2,51 \pm 0,03$	$18,4 \pm 0,3$	$5,34 \pm 0,06$	$28,8 \pm 0,5$
$k_{rel}^{70°}$	1	7,3	2,1	11,5

Die präparative Solvolyse des N-Methyl-6β-tosyloxy-trans-decahydroisochinolins (11) ergab folgendes Ergebnis:

Tabelle 2

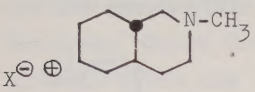
Solvolyse des N-Methyl-6β-tosyloxy-trans-decahydroisochinolins (11)

L'mittel		Fragment.	Substit.*	Eliminierung
80% EtOH	Rückfluss	0%	39,5%	60,5%
Abs.EtOH	"	0%	69, %	31 %
Abs.EtOH	125°	0%	59,5%	40,5%

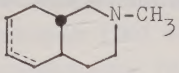
*Die Substitutionsprodukte Alkohol und Aether zeigten vollständige Inversion der Konfiguration an C_6.

Auf Grund dieser Befunde können über den Reaktionsablauf folgende Aussagen gemacht werden:
Das ε-Amino-tosylat (11) reagiert etwas langsamer als die homomorphe Verbindung (15), sodass eine Beteiligung der Aminogruppe im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt[2] ausgeschlossen werden kann. RG und Produkte der Solvolyse des Tosylates (11) sprechen für einen Ionisationsmechanismus, bei

welchem im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt das Carbonium-Ion (17) entsteht. Im anschliessenden Schritt tritt die bei

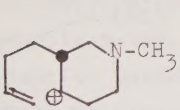


(17)

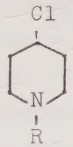


(19) bzw.(20)

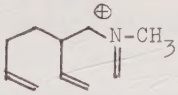
S_N1 und E_1 Prozessen übliche Bildung der Substitutions- bzw. Eliminierungsprodukte (8) (18) und (19-20) ein. Die vollständige Inversion der Konfiguration am C_6 der Substitutionsprodukte (8) und (18) lässt darauf schliessen, dass diese nicht über ein freies Ion (17), sondern über ein Ionenpaar gebildet werden[8]. Ferner hätte die Bildung des γ-Aminocarbonium-Ions (21) aus dem ε-Amino-carbonium-Ion (17) auf Grund der ausgedehnten Untersuchungen an 4-Chlorpiperidin-Derivaten[9]



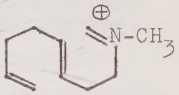
(21)



(22)



(23)

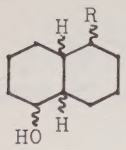


(24)

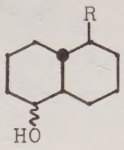
(22) eine weitere Fragmentierung zu den acyclischen Verbindungen (23) oder (24) zur Folge gehabt. Schliesslich ist die erhöhte RG der axialen Tosylate (12) und (16) gegenüber den epimeren äquatorialen Verbindungen (11) und (15) um den Faktor 7 bzw. 5 (vgl. Tab.1) für Ionisierungsprozesse bei Cyclohexanderivaten normal.

Das γ-Amino-ketoxim (2) wurde ausgehend von 1,5-Dihydroxy-naphtalin hergestellt. Dieses lieferte nach Druckhydrierung ein Gemisch isomerer Decalindiole (25)[10],

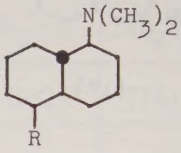
welches durch partielle Oxydation mit t-Butylhypochlorid in t-Butanol[11] das rohe Ketol (26) lieferte. Dessen Oxim (27) liess sich auf Grund seiner Schwerlöslichkeit von den Nebenprodukten abtrennen. Die Oximgruppe in (27) wurde mit



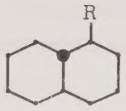
(25) R = OH
(26) R = =O



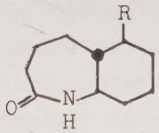
(27) R = =N-OH
(28) R = NH_2
(29) R = $N(CH_3)_2$



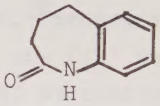
(30) R = =O
(31) R = H
(33) R = =N-OTs
(34) R = =N-OPicr



(32) R = =N-OH
(35) R = =N-OPicr



(36) R = $N(CH_3)_2$
(37) R = H



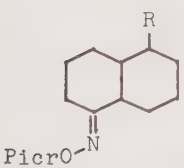
(38)

Natrium in Isoamylalkohol zum Amin (28) reduziert und mittels Ameisensäure und Formalinlösung in das tertiäre Amin (29) überführt. Die Verbindungen (25) bis (29) wiesen stimmende Analysenwerte auf, hatten aber unscharfe Schmelzpunkte, ein Anzeichen dafür, dass Isomerengemische vorlagen. Nun dürfte im Aminoalkohol (29) sowohl die trans Ringverknüpfung als auch die aequatoriale Lage der Aminogruppe auf Grund der Herstellungsmethode als sicher gelten, da Cope et al.[12] nach dem gleichen Verfahren aus dem Oxim (32) nur 1β-Dimethylamino-trans-decalin (31) erhalten hatten. Der Aminoalkohol (29) lieferte bei der Oxydation mit Chromsäure/Schwefelsäure in acetonischer Lösung in guter Ausbeute das Aminoketon (30)[4] (Sdp. 138-140°/11 Torr, n_D^{20} 1,4956), aus welchem kristallisierte Derivate mit scharfem Schmelzpunkt erhalten wurden. Clemmensen-Reduktion des Aminoketones (30)

lieferte einheitliches 1β-Dimethylamino-trans-decalin (31), welches mit authentischem, nach Cope et al.[12] hergestelltem Material identisch war. Damit war die trans Ringverknüpfung und die aequatoriale Lage der Aminogruppe des Ketones (30) bewiesen. Durch Umsetzen des Aminoketones (30) mit Hydroxylamin wurde das einheitliche γ-Aminoketoxim (2)[4] (Smp. aus Me 138-140°) erhalten. Die Konfiguration der Hydroxylgruppe der Oxime (2) und (32) wurde durch Beckmann-Umlagerung in die entsprechenden Laktame (36) und (37), sowie deren Dehydrierung über Palladium-Kohle zum bekannten 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin[14] (38) bewiesen. Die Herstellung des Tosylates (33) erfolgte durch Umsetzen des Natriumsalzes von (2) mit Tosylchlorid in Aether[15]. Doch konnte es nicht in kristalliner Form erhalten werden. Versuche, das rohe Tosylat (33) in ein reines, kristallines Salz zu überführen, waren ergebnislos, da bereits beim Umkristallisieren eine Beckmann-Umlagerung eintrat, was am Auftreten einer Amidbande im IR-Spektrum bei 1660 cm^{-1} erkenntlich war. Versuche zum Nachweis einer Fragmentierungsreaktion wurden daher mit dem rohen Tosylat (33) durchgeführt, kinetische Messungen hingegen mit den aus den Natriumsalzen von (2) und (32) und Picrylchlorid hergestellten Picrylaethern (34)[4] (Smp. aus Bz/Pn 108-110°) und (35)[4] (Smp. aus Bz/Pn 214-217°). Beide kristallinen Aether sind unter den Herstellungsbedingungen stabil und konnten in analysenreiner Form erhalten werden. Die kinetischen Messungen zeigten folgendes Bild:

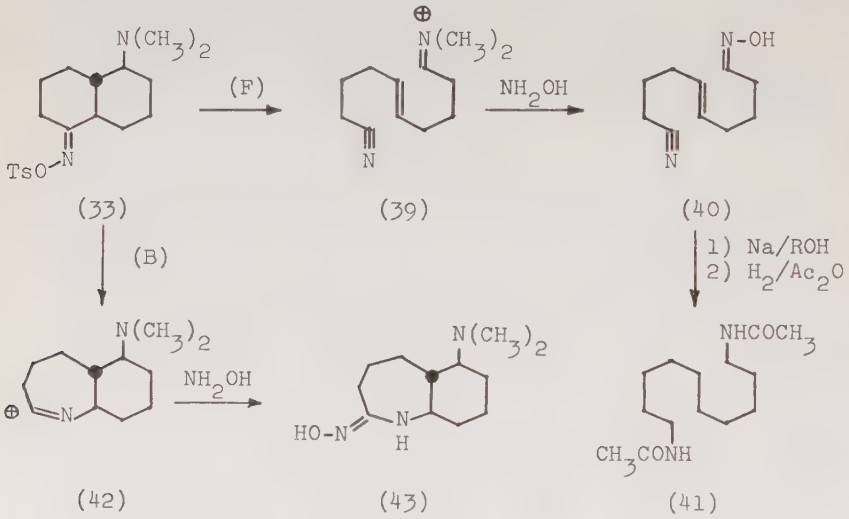
Tabelle 3

RGK von 1β-Dimethylamino-5-picryloximino-trans-decalin (34) und 1-Picryloximino-trans-decalin (35) (10^{-3}M in 80% Aethanol bei 50°)

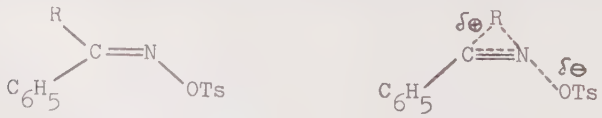


R	$N(CH_3)_2$	H
Verb.Nr.	(34)	(35)
$k \cdot 10^4$ sec^{-1}	4,33 ± 0,09	5,65 ± 0,09

Wie im Falle des ε-Aminotosylates (11) war kein frangomerer Effekt[2], d.h. keine beschleunigte Reaktion des γ-Amino-ketoximpicrylaethers (34) im Vergleich zur homomorphen Verbindung (35) festzustellen. Bei der präparativen Solvolyse des γ-Amino-ketoximtosylates (33) in absolutem Methanol unter Hydroxylaminzusatz konnte jedoch neben dem durch Beckmann-Umlagerung entstehenden Amidoxim (43)[4] (Smp. aus Essigester 140-141°) auch 1% Fragmentierungsprodukt (40) isoliert, und als Diamid (41) identifiziert werden.



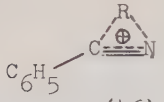
Zur Deutung des Reaktionsablaufes bei der Solvolyse des γ-Amino-ketoximtosylates (33) wird auf Versuche von H.P. Fischer[16] hingewiesen, welcher gezeigt hat, dass die RG der Beckmann-Umlagerung von anti-Alkyl-phenyl-ketoximtosylaten (44) stark von der Natur der wandernden Alkylgruppe R abhängt. Daher muss die Ionisierung des Nucleofugs



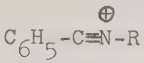
(44) (45)

und die Wanderung der Gruppe R gemäss (45) gekoppelt sein.

Ob das Zwischenprodukt der Reaktion ein synarthetisches (verbrücktes) Kation (46) oder ein Nitrilium-Ion (47)

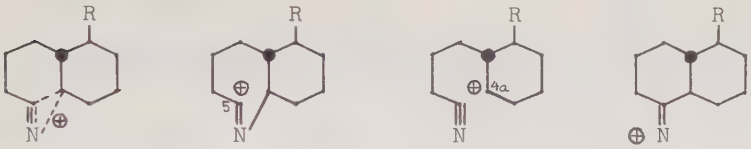


(46)



(47)

darstellt, lässt sich auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nicht entscheiden. Das entsprechende Zwischenprodukt der Reaktion des γ-Amino-ketoximtosxlates (33) besitzt demnach entweder die Struktur (48a) oder (42). Die Formulierung



(48a) (48b) (48c) (48d)

(48a-d) R = $N(CH_3)_2$

(48a) fasst die Grezformen b, c und d des mesomeren Kations zusammen. Diese illustrieren am deutlichsten den Elektronenmangel am Oxim-N-Atom, sowie an C_5 und C_{4a} des ursprünglichen Decahydronaphtalin-Systems. So macht die Form (48b) die Umlagerung zu (43), die Form (48c) die Fragmentierung zu (39) bzw. (40) verständlich. Die Form (48d) ist am wenigsten geeignet, die Elektronenverteilung im Zwischenprodukt der Umlagerung und Fragmentierung zu beschreiben. Die klassische Formulierung (42) des kationischen Zwischenproduktes wird den Befunden auch gerecht, indem Koordinierung des Nucleophils Hydroxylamin zu (43), Fragmentierung zu (39) bzw. (40) führen würde.

Literaturverzeichnis
==========

1) C.A. Grob, Experentia 13, 126 (1957)

2) C.A. Grob & W. Baumann, Helv. 38, 594 (1955)

C.A. Grob, "Fragmentation in Solvolysis Reactions" in Theoretical Organic Chemistry, Proceedings and Discussions of the Kekulé Symposium 1958, Butterworths Scientific Publications, London 1959, Seite 114-126

3) S.M. McElvain & K. Rorig, J.Amer.chem.Soc.70, 1820 (1948)

4) Die Substanz ist neu. Analysenwerte, Spektren und Herstellung sind in der vollinhaltlichen Arbeit beschrieben.

5) S.M. McElvain & P.H. Parker jun., J.Amer.chem.Soc.78, 5312 (1956)

E.M. Kosower & D.C. Remy, Tetrahedron 5, 281 (1959)

6) Von Herrn Wohl freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Es wurde von ihm nach F.E. King & H. Both, J.chem.Soc. 1954 , 3798 hergestellt.

7) J. Moritani, S. Nishida & M. Murakami, J.Amer.chem.Soc.81, 3420 (1959)

8) S. Winstein & N.J. Holness, J.Amer.chem.Soc.77, 5562 (1955)

D.S. Noyce & H. Weingarten, unveröffentlichte Versuche, referiert in "Solvolytic Displacement Reactions", A. Streitwieser jun., Mc. Graw-Hill Book Company Inc. 1962 Seite 97

H.R. Nace, J.Amer.chem.Soc.74, 5937 (1952)

9) C.A. Grob, Gazz.Chim.ital.92, 902 (1962)

10) W.S. Johnson, C.D. Gutsche & D.K. Banerjee, J.Amer.chem.Soc. 73, 5464 (1951)

11) C.A. Grob & H.J. Schmid, Helv. 36, 1763 (1953)

12) A.C. Cope, R.J. Cotter & G.G. Roller, J.Amer.chem.Soc.77, 3594 (1955)

13) C. Djerassi, R.R. Engle & A. Bowers, J.org.Chemistry 21, 1547 (1956)

14) W. Hückel & M. Sachse, Annalen 498, 166 (1932)

15) J.K. Kochi & G.S. Hammond, J.Amer.chem.Soc.75, 3443 (1953)

16) H.P. Fischer, unveröffentlichte Versuche

Curriculum Vitae

Als Sohn des verstorbenen Günther Wilhelm Artz, Kaufmann, von Hermannstadt/Rumänien, und der Friedl geb. Bonfert, wurde ich, Klaus Günther Artz, am 15. Oktober 1932 in Hermannstadt/Rumänien geboren. Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Primarschule in Bukarest/Rumänien und anschliessend folgende Oberschulen: Deutsche Oberschule in Bukarest, deutsche Oberschule in Hermannstadt, Colegiul National Sf. Sava in Bukarest und die Oberrealschule in Kempten/Deutschland. An der Letztgenannten legte ich im Juni 1952 die Maturitätsprüfung ab.

Im Sommersemester 1954 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann das Studium der Chemie. Das Nebenfachexamen in Mineralogie bestand ich im Juni 1955, dasjenige in physikalischer Chemie im Februar 1958 und dasjenige in Experimentalphysik im Juni 1962. Die Vorexamina in anorganischer, organischer und Farbenchemie legte ich im Dezember 1955, im September 1957 und im September 1958 ab. Im April 1958 begann ich meine Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. C.A. Grob. Vom Oktober 1959 bis März 1962 war ich Praktikumsassistent am Institut für organische Chemie.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten:

P. Bearth, M. Brenner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, S. Fallab, C.A. Grob, P. Huber, H. Labhardt, E. Miescher, H. Mohler, W. Kuhn, T. Reichstein, Ch. Tamm, E. Wenk, R. Wizinger und H. Zollinger.